

München 1960

Verhalten der Succinooxydase
in der Rattenleber
nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung

von

HELMAR BREINL

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
München

Direktor Professor Walter Seitz

Verhalten der Succinoxidase in der Rattenleber
nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig - Maximilians Universität zu
München

vorgelegt

von

Helmar Breinl

aus

München

1960



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. Walter Seitz

Dekan: Professor Dr. Dr. Hermann Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 10. 1960

Herrn Prof. Dr. W. Seitz bin ich sehr verpflichtet
für die freundliche Übernahme des Referates.

Herrn Priv. Doz. Dr. N. Zöllner danke ich für die
liebenswürdige Überlassung des Themas.

Herrn Dr. E. König bin ich sehr zu Dank verbunden
für die Unterstützung bei der Arbeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Literaturbesprechung	5
Methodik	12
Ergebnisse	17
Abbildungen zu den Versuchsergebnissen	21
Diskussion	30
Zusammenfassung	37
Literaturverzeichnis	38

Um im Tierversuch eine Schädigung der Leber hervorzurufen, wurde häufig Tetrachlorkohlenstoff verwendet. Die Applikation erfolgte per os (5,12,14), subcutan (2,17,18), intra-peritoneal (3,9,20) und durch Atmen von gasförmigem Tetrachlorkohlenstoff (13).

Durch dieses Gewebsgift werden die oxydativen Vorgänge im Gewebe gehemmt, was sich durch den Rückgang der Enzymaktivität, besonders der Dehydrasen und der Fermente der Oxydation erkennen läßt. (4). Der daraus entstehenden Störung der Verbrennungsvorgänge folgt eine Speicherung von Fett. Ferner wird durch diese Vergiftung das Leberparenchym in einen Zustand versetzt, der dem bei der Hepatitis epidemica ähnelt.

H.P.Himsworth fand nach Gaben von Tetrachlorkohlenstoff zentrilobuläre Nekrosen, deren Ausdehnung er durch Steigerung der Dosis vergrößern konnte. Diese Veränderungen traten jedoch nicht vor 12 Stunden auf. Die nekrosen führte er auf eine abnorme Verengung der Kapillaren und den dadurch hervorgerufenen Sauerstoffmangel im Leberparenchym zurück. Da die Sauerstoffsättigung des Blutes zwischen den Pfortaderkapillaren und den Zentralvenen der Leberläppchen nur 14% beträgt, ist diese zentrale Nekrose, hervorgerufen durch die Kapillarverengung, erklärbar.

Nach 17 bis 24 Stunden beginnt sich das typische histologische Bild der Parenchymschädigung der Leber durch Tetrachlorkohlenstoff abzuzeichnen. Eine zentrale Nekrose mit erheblichen Fettablagerungen, eine Intermediärzone, ausgefüllt von ballonartigen geblähten Zellen und eine Randzone, die keine morphologische Veränderung aufweist (5,6,7,19). Aber auch schon vor diesen morphologisch-histologisch sichtbaren Zellschädigungen konnte man an Leberzellen, die von zentralem und unter der Kapsel gelegenen Lebergewebe stammten, eine deutliche Verminderung der Basophilie des Cytoplasmas und einen Abfall der alkalischen Phosphatase

nachweisen. (Die alkalische Phosphatase war vor der Vergiftung in der Läppchenperipherie vermehrt gefunden worden). Eine relative Hypoxämie gilt als Ursache des Befalls der zentrilobulären Abschnitte, wohingegen die Läsion der Zellen unter der Kapsel als direkte Einwirkung von Tetrachlorkohlenstoff auf die Leberzellen gedeutet wird. (9) (In diesem Falle war die Applikation von Tetrachlorkohlenstoff intraperitoneal erfolgt).

Die Regeneration des durch das Gift geschädigten Leberparenchyms beginnt schon zwei Tage nach der Injektion. Während dieser Zeit begannen Mitosen vermehrt aufzutreten, deren Anzahl sich von Tag zu Tag steigerte (1,13). Vom zweiten bis vierten Tag nach der Vergiftung fanden sich Überschneidungen von Regeneration und Nekrose (13). Die vollständige Wiederherstellung des histologischen Bildes der Läppchenstruktur des Leberparenchyms wurde nach 14 Tagen gefunden. Bei diesen Versuchen hatte man durch sehr große, wiederholte Dosen eine Ausdehnung der zentralen Nekrose erreicht, die nur in den Randgebieten der Läppchen einen schmalen Streifen von morphologisch unverändertem Zellgewebe stehen ließ (7).

Diese histologischen Befunde lassen erwarten, daß die Fermentaktivität der Leber nach Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff stark gestört ist. Dies ist auch der Fall. Prinzipiell wurde für verschiedene Fermente während der ersten Stunden nach der Vergiftung teils ein Anstieg, teils ein Abfall der Aktivität gefunden. Doch überwiegt mit Verlängerung der Vergiftungszeit immer mehr ein Rückgang der Enzymaktivität. Letztere steht teilweise in Abhängigkeit von der Menge der Vergiftungsdosis und der Vergiftungsdauer.

Alle diese, die Fermente betreffenden Veränderungen, finden schon vor den histologisch sichtbaren Vergiftungszeichen statt.

Das erste Zeichen für eine Stoffwechselstörung findet sich in den Mitochondrien der durch Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Leberzellen. Gemeint ist die sogenannte "trübe Schwellung", die andererseits aber auch eine Stoffwechselsteigerung bedeuten kann (4).

In diesem Zusammenhang befaßt sich vorliegende Arbeit mit der Hemmung der Bernsteinsäure Oxydierung.

Es sollen einerseits Untersuchungen an Rattenlebern über den zeitlichen Ablauf des Aktivitätsabfalls der Bernsteinsäuredehydrase unter Verwendung verschieden großer Dosen von Tetrachlorkohlenstoff durchgeführt werden, andererseits soll das Verhältnis der Trockengewichte zwischen vergifteten und normalen Lebern geklärt werden.

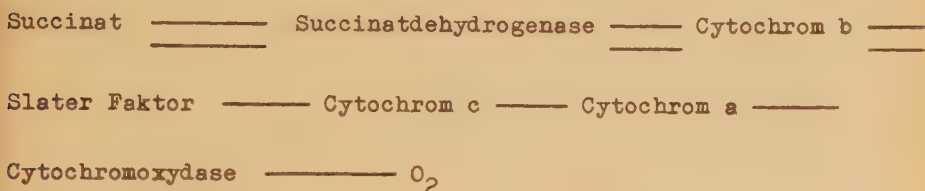
Von einigen Autoren wurden bereits Versuche über die Aktivität der Succinodehydrase bei Einwirkung von Tetrachlorkohlenstoff auf Leberparenchym der Ratte vorgenommen.

M.L. Richter fand bei der Dosis von $0,16 \text{ g CCl}_4/100 \text{ g Tier}$ (intraperitoneal injiziert), nach vierundzwanzig Stunden eine höhere Fermentaktivität der Succinooxydase und einen erhöhten Sauerstoffverbrauch der histologischen Schnitte, als bei normalen Tieren (11).

Von G.S. Christie und J.D. Judah wurde zwölf bis fünfzehn Stunden nach peroraler Applikation von $0,39 \text{ g CCl}_4/100 \text{ g Tier}$ eine unverminderte Oxydation von Succinat, neben einer gleichzeitigen Hemmung der Oxydation von Zitrat, Malat, Oktanat, Pyruvat und Glutamat gefunden (5).

Demgegenüber war aus Versuchen an Mäusen von Groebl und Zöllner durch subcutane Tetrachlorkohlenstoffinjektionen ($5,0 \text{ g ad } 100 \text{ ml Olivenöl}$, $0,1 \text{ g/100 g Tier}$) eine 50%ige Aktivitätshemmung der Bernsteinsäuredehydrase abzulesen (17).

noch eine Kette von Atmungsfermenten durchlaufen, ehe er mit dem Sauerstoff unter Bildung von Wasser reagieren kann.



Es ist denkbar, daß Auswirkungen einer Vergiftung der Leberzellen mit Tetrachlorkohlenstoff nicht nur in der Hemmung der Aktivität der Bernsteinsäuredehydrase zu finden sind, sondern daß das Gift auch an anderen Stellen der biochemischen Reaktionen angreifen kann. So fand man, daß der Gehalt an Cytochrom c in Fettlebern von mit Tetrachlorkohlenstoff und Phosphor behandelten Tieren immer niedriger war, als in Lebern von normalen Tieren (21). Auch von anderen Autoren wird berichtet, daß bei dieser Art von Vergiftung die Aktivität der Cytochromoxydase neben der Succinooxydase im Leberparenchym stark abfällt (14). Aus diesem Grunde wurde bei vorliegenden Versuchen mit Überschuß an Cytochrom c gearbeitet, um Fehlerquellen in dieser Richtung mit Sicherheit ausschließen zu können. Man ging dabei vom Leberfrisch- und Trockengewicht aus. So konnten frühere Ergebnisse mehrerer Autoren bestätigt werden, daß die Hemmung der Fermentaktivität Beziehung zum Ausmaß der Zellschädigung hat. Bei manchen Enzymen sind auch schon vor der histologisch - morphologischen Schädigung Veränderungen im Sinne eines Aktivitätsrückganges bemerkbar (9,12,19).

Schon zwei Stunden nach der Vergiftung fand man einen merklichen Abfall der Enzymaktivität der Bernsteinsäure-

dehydrase (19), während die frühesten histologischen Veränderungen nach 12 Stunden auftraten (8,16,19).

Nach Himsworth und anderen hängt die zentrale Nekrose der Leberläppchen sehr stark von der Höhe der Dosis von Tetrachlorkohlenstoff ab, wogegen die Aktivitätshemmung der Bernsteinsäuredehydrase durch eine Steigerung der Giftmenge nicht wesentlich gesteigert werden kann (19). Da bei vielen Versuchen dieser Art vom Leberfeuchtgewicht ausgegangen wird, drängt sich die Frage auf, ob nicht durch diese kleinsten Nekroseherde des Leberparenchyms gegenüber dem normalen Gewebe der Kontrolltiere Gewichtsdiiffernzen entstehen.

So wurde auch in einigen Untersuchungen nicht das Feucht-, sondern das Trockengewicht von Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Tierlebern als Vergleichsmaßstab zum Aktivitätsabfall oder Anstieg der Fermente verwendet.

G.G. Villela und E. Mitidieri (15) benützten das Trockengewicht von Rattenlebern, die durch Tetrachlorkohlenstoffeinwirkung geschädigt waren, als Vergleichsbasis für den Aktivitätsanstieg der Xanthinoxydase.

Tsuboi, Stowell und Lee (13) stellten fest, daß durch perorale Gaben von Tetrachlorkohlenstoff bei männlichen Mäusen die Leber an Größe und Gewicht zunahm. Der Wassergehalt stieg nach der Vergiftung an und erreichte sein Maximum am dritten bis vierten Tag nach der Applikation. Der Fettgehalt jedoch verminderte sich proportional zum Anstieg von Gewicht und Wasserzunahme der Leber. Der Feuchtigkeitsgehalt wurde bei diesen Untersuchungen durch Trocknen von Leberhomogenat bei 105° Celsius und einer Zeitspanne von zwei Stunden bestimmt. Bei 65° Celsius im Vakuum und vierundzwanzig Stunden Dauer wurden im

wesentlichen die gleichen Werte erzielt.

Fett wurde mit heißem Alkoholäther extrahiert und dieser anschliessend mit Petroläther reextrahiert.

G.S. Christie und J.D. Judah (5) erreichten ebenfalls eine Leberschädigung durch Verfütterung von in Paraffin gelöstem Tetrachlorkohlenstoff bei männlichen und weiblichen Ratten zwischen 125g und 150g Gewicht, wobei neben dem Frischgewicht auch das Trockengewicht von Lebern als Bezugssystem verwendet wurde. Dünne, mit der Hand geschnittene Scheiben der exstirpierten Leber wurden in einer Zeitdauer von vierundzwanzig Stunden bei 100° Celsius getrocknet.

Auch von der Arbeitsgruppe E.M. Adams (1) wurden Veränderungen des Lebergewichts bei Ratten festgestellt. Die Applikation des Tetrachlorkohlenstoffs erfolgte durch Inhalation sehr hoher Konzentrationen. Sechzehn bis vierundzwanzig Stunden nach der Vergiftung wurden neben deutlichen Leberschäden und zentraler fettiger Degeneration, ein vermehrtes Lebergewicht und ein erhöhter Lipoidgehalt gefunden.

In vorliegenden Versuchen sollte deshalb zusätzlich festgestellt werden, ob sich das Trockengewicht von Rattenlebern nach intraperitonealer Injektion von Tetrachlorkohlenstoff im Vergleich zu normalen Tieren verändert, in besonderer Abhängigkeit von Dosis und Zeit der Gifteinwirkung.

M e t h o d i k

Für die vorliegenden Versuche wurden weisse Sprague-Dawley Inzuchtratten verwendet. Es wurden männliche Tiere mit einem Gewicht von 100g bis 120g mit Dosismengen von 0.07g bis 0,42g/100g Ratten Tetrachlorkohlenstoff injiziert. Die Applikation erfolgte intraperitoneal, bei einzelnen Tieren auch subcutan.

Weibliche Tiere schienen uns für diese Versuche ungeeignet, da sie durch häufige Schwangerschaft zu großen Schwankungen im Stoffwechsel unterliegen.

Die Stallungen wurden windgeschützt und geheizt gehalten. Als Futter wurde eine Mischung aus verschiedenen Getreidearten verwendet, Wasser nach Bedarf gegeben.

Acht bis zwölf Stunden vor der Injektion wurde das Futter entzogen um bei allen Tieren gleiche Versuchsvoraussetzungen zu schaffen. Nur Wasser wurde belassen. Auch nach erfolgter Injektion wurde nicht gefüttert. Bei längerdauernden Versuchen wurde zwölf Stunden nach der Injektion wieder Futter verabreicht.

Spritztechnik:

Nachdem das Gewicht der Ratten auf einer Apothekerwaage bestimmt worden war, wurde die intraperitoneale Injektion mittels einer Tuberkulinspritze sofort vorgenommen. Dazu waren zwei Personen erforderlich. Die Tiere wurden mit den Hinterbeinen nach oben, Kopf nach unten gehalten. Die Kanüle wurde mit der Öffnung nach oben, senkrecht am rechten Unterbauch angesetzt. Das Einstechen in den Intra-peritonealraum wurde durch das Spannen der Bauchdecke von Seiten des Tieres erleichtert. Das Herabsinken der Darmschlingen schloß Verletzungen aus.

Jede Applikation hatte bei den Tieren einen Schock zur Folge, der sich durch Taumeln, Mattigkeit und beschleunigte

Herz- und Atemtätigkeit kundtat. Dieser Schock konnte durch besonders vorsichtiges und langsames Spritzen gebildet werden. Obwohl die letale Dosis bei den einzelnen Tieren sehr verschieden war, hing sie doch sehr von der Spritztechnik ab.

Trotz der gezeigten Mattigkeit wurde darauf geachtet, daß mehrere Tiere nach der Injektion nicht in den gleichen Stall gegeben wurden. Wir haben gelegentlich die Erfahrung machen müssen, daß sich die Tiere, wahrscheinlich durch etwas Blut von der Einstichstelle erregt, totgebissen oder so schwer verletzt haben, daß sie für einen Versuch unbrauchbar waren.

Um einen sicheren Beweis für die richtig liegende Applikation des Giftes zu erhalten, wurde anfangs dem Tetrachlorkohlenstoff etwas Methylenblau zugesetzt. Noch drei Tage nach der Injektion war der Farbstoff im großen Netz zu finden.

Mehrere Tiere wurden mit in Olivenöl gelöstem Tetrachlorkohlenstoff subcutan gespritzt. Die Dosis war die gleiche wie bei der intraperitonealen Injektion. Die Applikation erfolgte unter den caudalen Bereich des Rückenfalls. Bei der subcutanen Spritzmethode konnte oft nicht die ganze Menge mit einem Einstich untergebracht werden, so daß Injektionsflüssigkeit aus der Einstichstelle zurückfloß. Deshalb wurde die Spritze drei und viermal angesetzt.

Die Kontrolltiere wurden unter denselben Bedingungen wie die vergifteten Tiere gehalten. Es wurde ihnen die gleiche Menge pro 100g Tiere an physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal, beziehungsweise subcutan injiziert.

Die Ratten wurden in Abständen von 2, 6, 8, 10, 12, 24 Stunden und 3, 5, 6, 7, 8 und 9 Tagen nach der Ver-

giftung mit Tetrachlorkohlenstoff durch Dekapitation mittels einer Schere getötet. Nach dem Ausbluten wurde den beiden Oberlappen der Leber sofort ein Stück entnommen und lg davon abgewogen. Besonderheiten des Sektionsbefundes der Bauchhöhle und besonders des makroskopischen Bildes der Leber wurden vermerkt. Die bei größerer Dosis gelegentlich vorgefundenen weißgrau bis gelb gefärbten Stellen wurden für die Versuche nicht verwendet. Das abgewogene Stück wurde rasch in ein bereitgestelltes Homogenisiergefäß von 25 ml Volumen des Warren - Blendor - Homogenisators gegeben, in das schon vorher 9 ml einer eisgekühlten 1,11% igen Kaliumchloridlösung einpipettiert war. Daraufhin wurde bei einer Temperatur um 0° Celsius homogenisiert. Das erhaltene Homogenat wurde durch drei Lagen Mull grob filtriert um nachzuprüfen, ob Gewebstücke zurückgeblieben waren. Mittels einer ausgezogenen Pipette wurde nun 1 ml entnommen und erneut mit 4 ml einer 1,11% igen Kaliumchloridlösung gemischt. Dieses Gemisch, (eine Verdünnung von 1 : 50), enthielt nun pro ml 20 mg Frischgewicht an Lebergewebe.

Die Bestimmung der Oxydation der Bernsteinsäure wurde mit der Warburgapparatur vorgenommen, unter Verwendung des von Potter (11) angegebenen Ansatzes. Dieser wurde nur in geringem Maße modifiziert.

Dem Homogenat von oben genannter Konzentration wurden 0,5 ml (enthaltend 10 mg Feuchtgewicht) entnommen und in die Reaktionsgefäße einpipettiert, die bereits folgenden Ansatz enthielten:

- 0,5 ml 0,02 m Phosphatpuffer pH 7,4
- 0,5 ml 0,0003 m Aluminiumchlorid und Calciumchlorid
- 0,5 ml 0,02 m Natriumsuccinat pH 7,4
- 0,5 ml Cytochrom c (Mack Illertissen, verdünnt zu einer 0,8% igen Lösung)
- 0,2 ml einer 1 bis 5% igen Kalilauge im mittleren Behälter zur Aufnahme von Kohlendioxyd.

Die Kalilauge läßt man von einem dreiquadratzentimeter-großen Filterpapierstreifen zwecks Oberflächenvergrößerung aufsaugen.

Der gesamte Rauminhalt der Reaktionsgefäße betrug demnach 2,7 ml.

Die Manometer mit den Reaktionsgefäßen wurden daraufhin in die Warburgapparatur eingesetzt. Die Temperatur des Wasserbades betrug $37,8^{\circ}$ Celsius. Nach einer Äquilibrationszeit von fünf Minuten wurde der Wert 0 eingestellt. Nach je fünf Minuten wurde eine halbe Stunde lang abgelesen und die erhaltenen Werte auf ein Ordinaten-system übertragen. Nach Interpolieren der Punkte multiplizierte man den 30-Minutenwert mit 2 und der jeweiligen Gefäßkonstanten (siehe Potter 10), um den Sauerstoffverbrauch für zehn Milligramm pro Stunde zu bekommen. Sowohl von den vergifteten als auch von den gesunden Tieren wurde der Sauerstoffverbrauch mittels je zwei Reaktionsgefäßen bestimmt. Wenn die Ergebnisse dieser Doppelbestimmung um mehr als zehn Prozent differierten, wurden sie nicht verwendet. Durchschnittlich lag die Fehlerquelle bei 2 Prozent. Das Endergebnis wurde jeweils aus dem arithmetischen Mittel der Doppelversuche bestimmt. (Siehe Abb. 1).

Die Zeit zwischen Dekapitieren und Versuchsbeginn lag zwischen zehn und fünfzehn Minuten.

Bestimmung des Trockengewichts der Leber:

Aus dem Leberhomogenat von vergifteten und Kontrolltieren, das sich aus 1g Frischgewicht und 9 ml 1,11% iger Kalilauge zusammensetzte, wurde 1 ml in ein Wiegegläschen einpipettiert. Das Volumen der Vollpipette, das 1 ml betrug, wurde durch Gewichtsbestimmungen mit

destilliertem Wasser mehrmals nachgeprüft. Das Gewicht der Wiegegläschen lag zwischen 18,6468 und 20,0100 Gramm.

Das Homogenat wurde in einem evakuierten Exsikkator sechs bis neun Tage lang getrocknet.

E r g e b n i s s e

Es wurden drei Versuchsreihen über die Schädigung der Bernsteinsäuredehydrase durch Tetrachlorkohlenstoff in der Rattenleber durchgeführt, wobei jeweils die Dosis gesteigert wurde.

I) Dosis: 0,07g CCl_4 /100g Ratte.

Die Tiere wurden 2, 6, 8, 10, 12, 24 Stunden und 3, 5, 6, 7, 8 Tage nach der intraperitonealen Injektion getötet.

Zwei Stunden nach der Vergiftung war noch keine wesentliche Reaktion zu bemerken. Die tiefsten Werte des Sauerstoffverbrauchs waren sechs und zwölf Stunden nach der Vergiftung zu erhalten. Dazwischen liegt ein leichter Anstieg nach acht und zehn Stunden. Von vierundzwanzig Stunden bis drei Tage blieben die Werte gleich tief, aber immer noch beträchtlich tiefer als die der Kontrolltiere.

Fünf Tage nach der Injektion fanden wir einerseits einen ähnlichen Abfall der Fermenttätigkeit wie bei den vierundzwanzig Stunden und drei Tage lang vergifteten Tieren, andererseits einen wesentlichen, den Kontrolltieren gleichkommenden Anstieg im Sauerstoffverbrauch.

Erst nach dem sechsten Tag beginnt sich das Bild endgültig zu normalisieren, um nach dem siebten und achten Tag schwankungsfrei die gleichen Werte wie bei den Kontrolltieren zu ergeben. (Abb. 2,3)

II) Die Ausgangsdosis wurde auf das Dreifache, nämlich auf 0,21g CCl_4 /100g Tier gesteigert.

Was die Vergiftungszeit anbelangt, ähnelt diese Versuchsreihe der zuerst durchgeführten. Hinzu kamen Tiere die eine Stunde und neun Tage nach der Injektion

getötet wurden, weggelassen wurden die Acht- und Zehnstundentiere.

Nach ein und zwei Stunden war noch keine wesentliche Reaktion zu erkennen. Nach sechs Stunden kam der gleiche, nach zwölf Stunden ein etwas tieferer Wert, als bei der ersten Versuchsreihe zustande.

Aus Abb. 6a und 6b wird ersichtlich, daß bei der Versuchsreihe II die Werte des Sauerstoffverbrauchs tiefer liegen, als bei der Versuchsreihe I. Der Anstieg zu den Kontrollwerten findet sich bei beiden Versuchsreihen ca. fünf bis sechs Tage nach der Vergiftung.

III) Bei dieser Versuchsreihe sollte die Frage beantwortet werden, ob durch Steigerung der Dosis zur Zeit des maximalen Abfalls der Fermentaktivität der Bernsteinsäuredehydrase, (d.s. zwischen sechs und zwölf Stunden nach der Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff getötete Tiere), eine Senkung der Werte erreicht werden kann.

Zu diesem Zweck wurde die Ausgangsdosis auf das Sechsfache gesteigert, also auf 0,42g CCl_4 /100g Tier. Aus Abb. 7 wird ersichtlich, daß durch die Steigerung der Dosis bei oben genannter Vergiftungsdauer keine wesentliche Veränderung zu erreichen ist.

Eine Ausnahme bilden die zwölf Stunden mit der dreifachen Ausgangsdosis vergifteten Tiere, deren Werte aus ungeklärter Ursache tiefer liegen.

Trotzdem könnte die Möglichkeit bestehen, daß man durch die Erhöhung der Vergiftungsdosis einen Abfall der Fermentaktivität der Bernsteinsäuredehydrase erreichen kann und

zwar zu dem Zeitpunkt nach der Applikation mit Tetrachlorkohlenstoff, zu dem die Regeneration des geschädigten Leberparenchyms einsetzt. Da die Regeneration schon nach einem Tag beginnen kann (1) mit Sicherheit aber nach dem zweiten Tag einsetzt (1, 13), wäre für unsere Annahme ein weiterer Anhaltspunkt gegeben. Es wäre möglich, daß eine stärkere Dosis eine langsamere Regeneration bewirkt.

In Abb. 6a (6b) wurden Kurven der Mittelwerte der Versuchsreihen I und II in das gleiche Koordinatensystem eingezeichnet. Man erkennt daraus, daß die dreifache Vergiftungsmenge der Ausgangsdosis (also 0,21g CCl_4 /100g Ratte) tiefere Werte der länger als einen Tag vergifteten Tiere ergibt, als bei den mit der geringeren Dosis behandelten Ratten.

IV) In der vierten Versuchsreihe wurden Untersuchungen über das Verhalten des Trockengewichts von Rattenlebern vorgenommen, die durch verschiedene Dosis-mengen von Tetrachlorkohlenstoff geschädigt waren. Das Trockengewicht wurde nach dem Quotienten

$$\frac{1 \text{ ml Homogenat der geschädigten Leber}}{1 \text{ ml Homogenat der Normalleber}} = \frac{V_i}{V_k} = 100\%$$

ausgedrückt.

Dieser Quotient sinkt bei der Vergiftungsdosis von 0,07g CCl_4 /100g Tier während einer Vergiftungszeit zwischen zwölf Stunden und fünf Tagen um maximal 3 Prozent ab.

Die Werte der mit der dreifachen Vergiftungsdosis (0,21g CCl_4 /100g Tier) behandelten Ratten liegen um 5% bis 7% tiefer als bei der Vergiftung mit der Ausgangsdosis. (Abb. 8)

Die Ergebnisse der Trockengewichtsbestimmung der Leber würden bedeuten, daß bei der Bezugnahme der

Aktivitätshemmung der Bernsteinsäuredehydrase auf Frischgewichtseinheiten geringe Schwankungen auftreten würden.

Der erniedrigte Sauerstoffverbrauch der mit Tetrachlorkohlenstoff geschädigten Rattenleber ist jedoch so eindrucksvoll, daß diese Schwankungen nicht ins Gewicht fallen.

- V) Es wurde ferner in einer weiteren Versuchsreihe festgestellt, daß durch Steigerung der Ausgangsdosis auf das Sechsfache keine wesentliche Senkung der Enzymaktivität der Bernsteinsäuredehydrase zu erreichen ist (Abb. 7).

Abb. 1

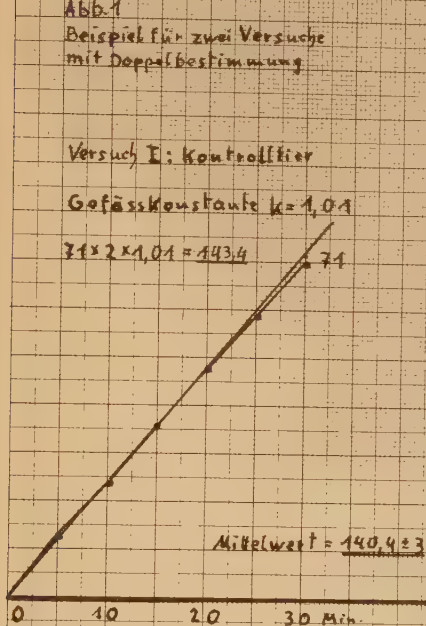
Beispiel für zwei Versuche
mit Doppelbestimmung

Versuch I: Kontrolltier

Gefäßkonstante $k = 1,01$

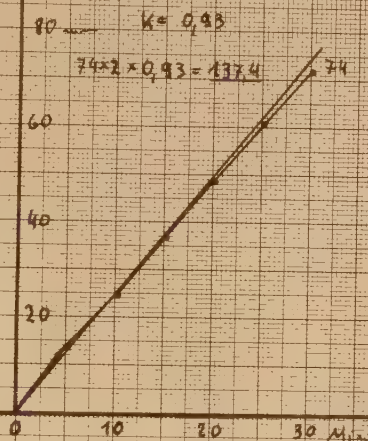
$$71 \times 2 \times 1,01 = 143,4$$

$$\text{Mittelwert} = 140,4 \pm 3$$



$k = 0,93$

$$74 \times 2 \times 0,93 = 137,4$$

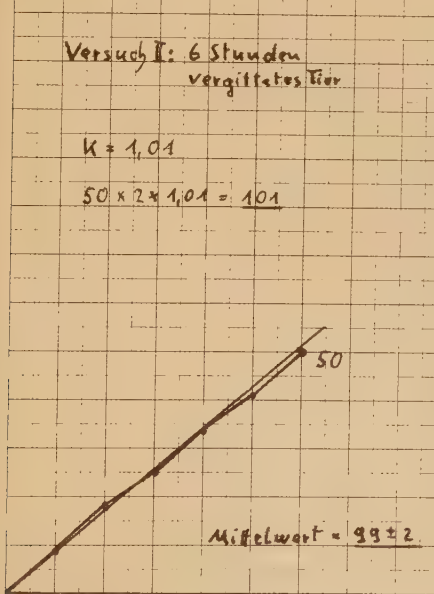


Versuch II: 6 Stunden
vergiftetes Tier

$k = 1,01$

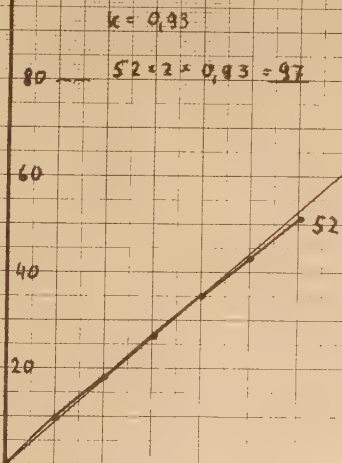
$$50 \times 2 \times 1,01 = 101$$

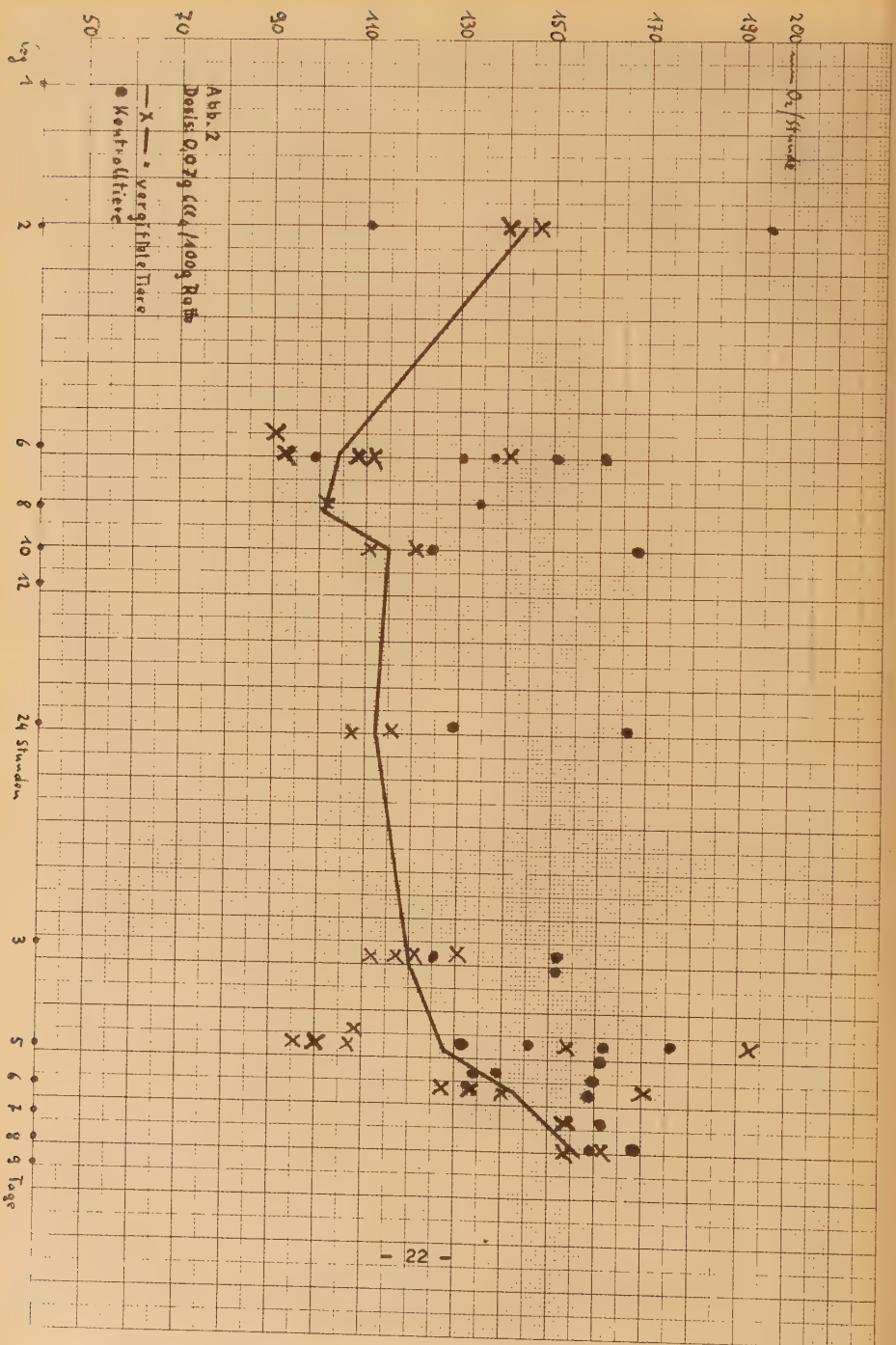
$$\text{Mittelwert} = 99 \pm 2$$

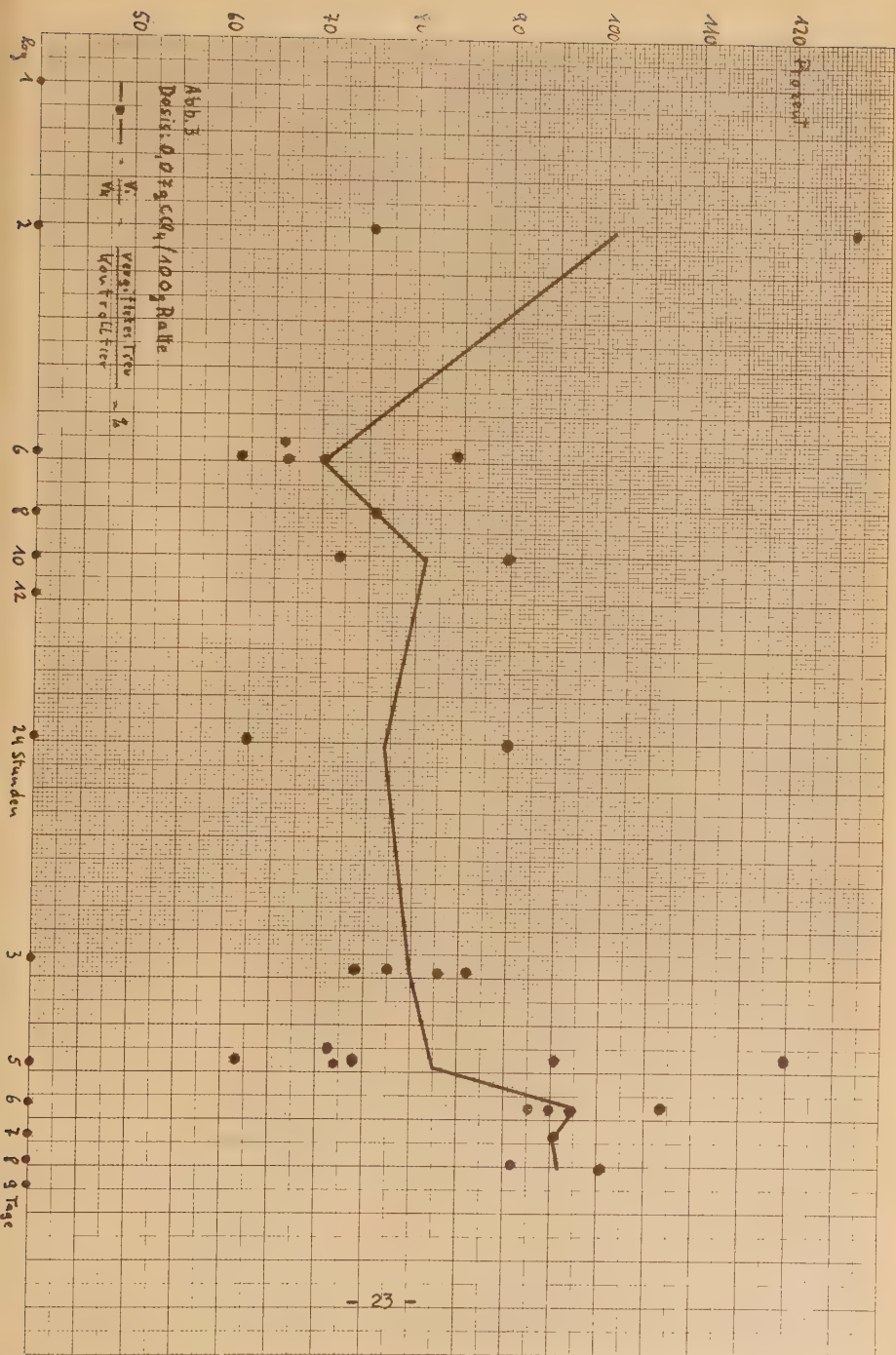


$k = 0,93$

$$52 \times 2 \times 0,93 = 97$$







200 $\frac{O_2}{5 \text{ Tiere}}$

190

170

150

130

110

90

70

50

Abb. 4.

Dosis: 0,24 g/ccm / 100 g Rate

— X — = vergiftete Tiere

• = Kontrolltiere

log 1 2 6 8 10 12 24 Stunden 3 5 6 7 8 9 Tage

110 Prozent

100

90

80

70

60

50

log 1

2

6

8

10

12

24 Stunden

3

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

200 mg. D₂/Stunde

130

170

150

130

110

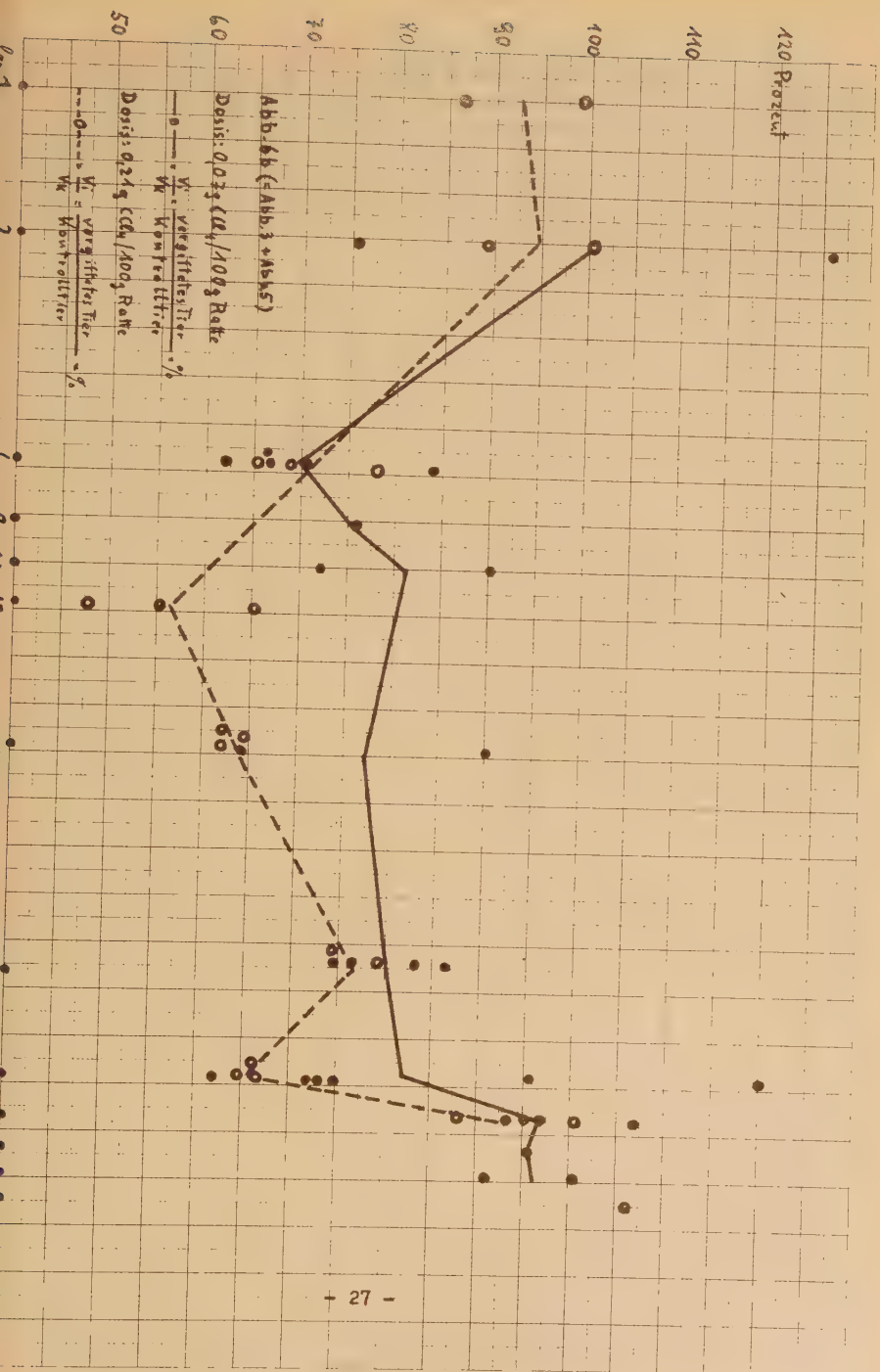
90

70

50

Tag 1 2 6 8 10 12 24 Stunden 3 5 6 7 8 9 Tage

Abbildung (*Abb. 2 + Abb. 4)
 Dosis: 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100 mg. R₁ R₂ R₃ R₄ R₅ R₆ R₇ R₈ R₉ R₁₀ R₁₁ R₁₂ R₁₃ R₁₄ R₁₅ R₁₆ R₁₇ R₁₈ R₁₉ R₂₀ R₂₁ R₂₂ R₂₃ R₂₄ R₂₅ R₂₆ R₂₇ R₂₈ R₂₉ R₃₀ R₃₁ R₃₂ R₃₃ R₃₄ R₃₅ R₃₆ R₃₇ R₃₈ R₃₉ R₄₀ R₄₁ R₄₂ R₄₃ R₄₄ R₄₅ R₄₆ R₄₇ R₄₈ R₄₉ R₅₀ R₅₁ R₅₂ R₅₃ R₅₄ R₅₅ R₅₆ R₅₇ R₅₈ R₅₉ R₆₀ R₆₁ R₆₂ R₆₃ R₆₄ R₆₅ R₆₆ R₆₇ R₆₈ R₆₉ R₇₀ R₇₁ R₇₂ R₇₃ R₇₄ R₇₅ R₇₆ R₇₇ R₇₈ R₇₉ R₈₀ R₈₁ R₈₂ R₈₃ R₈₄ R₈₅ R₈₆ R₈₇ R₈₈ R₈₉ R₉₀ R₉₁ R₉₂ R₉₃ R₉₄ R₉₅ R₉₆ R₉₇ R₉₈ R₉₉ R₁₀₀ R₁₀₁ R₁₀₂ R₁₀₃ R₁₀₄ R₁₀₅ R₁₀₆ R₁₀₇ R₁₀₈ R₁₀₉ R₁₁₀ R₁₁₁ R₁₁₂ R₁₁₃ R₁₁₄ R₁₁₅ R₁₁₆ R₁₁₇ R₁₁₈ R₁₁₉ R₁₂₀ R₁₂₁ R₁₂₂ R₁₂₃ R₁₂₄ R₁₂₅ R₁₂₆ R₁₂₇ R₁₂₈ R₁₂₉ R₁₃₀ R₁₃₁ R₁₃₂ R₁₃₃ R₁₃₄ R₁₃₅ R₁₃₆ R₁₃₇ R₁₃₈ R₁₃₉ R₁₄₀ R₁₄₁ R₁₄₂ R₁₄₃ R₁₄₄ R₁₄₅ R₁₄₆ R₁₄₇ R₁₄₈ R₁₄₉ R₁₅₀ R₁₅₁ R₁₅₂ R₁₅₃ R₁₅₄ R₁₅₅ R₁₅₆ R₁₅₇ R₁₅₈ R₁₅₉ R₁₆₀ R₁₆₁ R₁₆₂ R₁₆₃ R₁₆₄ R₁₆₅ R₁₆₆ R₁₆₇ R₁₆₈ R₁₆₉ R₁₇₀ R₁₇₁ R₁₇₂ R₁₇₃ R₁₇₄ R₁₇₅ R₁₇₆ R₁₇₇ R₁₇₈ R₁₇₉ R₁₈₀ R₁₈₁ R₁₈₂ R₁₈₃ R₁₈₄ R₁₈₅ R₁₈₆ R₁₈₇ R₁₈₈ R₁₈₉ R₁₉₀ R₁₉₁ R₁₉₂ R₁₉₃ R₁₉₄ R₁₉₅ R₁₉₆ R₁₉₇ R₁₉₈ R₁₉₉ R₂₀₀ R₂₀₁ R₂₀₂ R₂₀₃ R₂₀₄ R₂₀₅ R₂₀₆ R₂₀₇ R₂₀₈ R₂₀₉ R₂₁₀ R₂₁₁ R₂₁₂ R₂₁₃ R₂₁₄ R₂₁₅ R₂₁₆ R₂₁₇ R₂₁₈ R₂₁₉ R₂₂₀ R₂₂₁ R₂₂₂ R₂₂₃ R₂₂₄ R₂₂₅ R₂₂₆ R₂₂₇ R₂₂₈ R₂₂₉ R₂₃₀ R₂₃₁ R₂₃₂ R₂₃₃ R₂₃₄ R₂₃₅ R₂₃₆ R₂₃₇ R₂₃₈ R₂₃₉ R₂₄₀ R₂₄₁ R₂₄₂ R₂₄₃ R₂₄₄ R₂₄₅ R₂₄₆ R₂₄₇ R₂₄₈ R₂₄₉ R₂₅₀ R₂₅₁ R₂₅₂ R₂₅₃ R₂₅₄ R₂₅₅ R₂₅₆ R₂₅₇ R₂₅₈ R₂₅₉ R₂₆₀ R₂₆₁ R₂₆₂ R₂₆₃ R₂₆₄ R₂₆₅ R₂₆₆ R₂₆₇ R₂₆₈ R₂₆₉ R₂₇₀ R₂₇₁ R₂₇₂ R₂₇₃ R₂₇₄ R₂₇₅ R₂₇₆ R₂₇₇ R₂₇₈ R₂₇₉ R₂₈₀ R₂₈₁ R₂₈₂ R₂₈₃ R₂₈₄ R₂₈₅ R₂₈₆ R₂₈₇ R₂₈₈ R₂₈₉ R₂₉₀ R₂₉₁ R₂₉₂ R₂₉₃ R₂₉₄ R₂₉₅ R₂₉₆ R₂₉₇ R₂₉₈ R₂₉₉ R₃₀₀ R₃₀₁ R₃₀₂ R₃₀₃ R₃₀₄ R₃₀₅ R₃₀₆ R₃₀₇ R₃₀₈ R₃₀₉ R₃₁₀ R₃₁₁ R₃₁₂ R₃₁₃ R₃₁₄ R₃₁₅ R₃₁₆ R₃₁₇ R₃₁₈ R₃₁₉ R₃₂₀ R₃₂₁ R₃₂₂ R₃₂₃ R₃₂₄ R₃₂₅ R₃₂₆ R₃₂₇ R₃₂₈ R₃₂₉ R₃₃₀ R₃₃₁ R₃₃₂ R₃₃₃ R₃₃₄ R₃₃₅ R₃₃₆ R₃₃₇ R₃₃₈ R₃₃₉ R₃₄₀ R₃₄₁ R₃₄₂ R₃₄₃ R₃₄₄ R₃₄₅ R₃₄₆ R₃₄₇ R₃₄₈ R₃₄₉ R₃₅₀ R₃₅₁ R₃₅₂ R₃₅₃ R₃₅₄ R₃₅₅ R₃₅₆ R₃₅₇ R₃₅₈ R₃₅₉ R₃₆₀ R₃₆₁ R₃₆₂ R₃₆₃ R₃₆₄ R₃₆₅ R₃₆₆ R₃₆₇ R₃₆₈ R₃₆₉ R₃₇₀ R₃₇₁ R₃₇₂ R₃₇₃ R₃₇₄ R₃₇₅ R₃₇₆ R₃₇₇ R₃₇₈ R₃₇₉ R₃₈₀ R₃₈₁ R₃₈₂ R₃₈₃ R₃₈₄ R₃₈₅ R₃₈₆ R₃₈₇ R₃₈₈ R₃₈₉ R₃₉₀ R₃₉₁ R₃₉₂ R₃₉₃ R₃₉₄ R₃₉₅ R₃₉₆ R₃₉₇ R₃₉₈ R₃₉₉ R₄₀₀ R₄₀₁ R₄₀₂ R₄₀₃ R₄₀₄ R₄₀₅ R₄₀₆ R₄₀₇ R₄₀₈ R₄₀₉ R₄₁₀ R₄₁₁ R₄₁₂ R₄₁₃ R₄₁₄ R₄₁₅ R₄₁₆ R₄₁₇ R₄₁₈ R₄₁₉ R₄₂₀ R₄₂₁ R₄₂₂ R₄₂₃ R₄₂₄ R₄₂₅ R₄₂₆ R₄₂₇ R₄₂₈ R₄₂₉ R₄₃₀ R₄₃₁ R₄₃₂ R₄₃₃ R₄₃₄ R₄₃₅ R₄₃₆ R₄₃₇ R₄₃₈ R₄₃₉ R₄₄₀ R₄₄₁ R₄₄₂ R₄₄₃ R₄₄₄ R₄₄₅ R₄₄₆ R₄₄₇ R₄₄₈ R₄₄₉ R₄₅₀ R₄₅₁ R₄₅₂ R₄₅₃ R₄₅₄ R₄₅₅ R₄₅₆ R₄₅₇ R₄₅₈ R₄₅₉ R₄₆₀ R₄₆₁ R₄₆₂ R₄₆₃ R₄₆₄ R₄₆₅ R₄₆₆ R₄₆₇ R₄₆₈ R₄₆₉ R₄₇₀ R₄₇₁ R₄₇₂ R₄₇₃ R₄₇₄ R₄₇₅ R₄₇₆ R₄₇₇ R₄₇₈ R₄₇₉ R₄₈₀ R₄₈₁ R₄₈₂ R₄₈₃ R₄₈₄ R₄₈₅ R₄₈₆ R₄₈₇ R₄₈₈ R₄₈₉ R₄₉₀ R₄₉₁ R₄₉₂ R₄₉₃ R₄₉₄ R₄₉₅ R₄₉₆ R₄₉₇ R₄₉₈ R₄₉₉ R₅₀₀ R₅₀₁ R₅₀₂ R₅₀₃ R₅₀₄ R₅₀₅ R₅₀₆ R₅₀₇ R₅₀₈ R₅₀₉ R₅₁₀ R₅₁₁ R₅₁₂ R₅₁₃ R₅₁₄ R₅₁₅ R₅₁₆ R₅₁₇ R₅₁₈ R₅₁₉ R₅₂₀ R₅₂₁ R₅₂₂ R₅₂₃ R₅₂₄ R₅₂₅ R₅₂₆ R₅₂₇ R₅₂₈ R₅₂₉ R₅₃₀ R₅₃₁ R₅₃₂ R₅₃₃ R₅₃₄ R₅₃₅ R₅₃₆ R₅₃₇ R₅₃₈ R₅₃₉ R₅₄₀ R₅₄₁ R₅₄₂ R₅₄₃ R₅₄₄ R₅₄₅ R₅₄₆ R₅₄₇ R₅₄₈ R₅₄₉ R₅₅₀ R₅₅₁ R₅₅₂ R₅₅₃ R₅₅₄ R₅₅₅ R₅₅₆ R₅₅₇ R₅₅₈ R₅₅₉ R₅₆₀ R₅₆₁ R₅₆₂ R₅₆₃ R₅₆₄ R₅₆₅ R₅₆₆ R₅₆₇ R₅₆₈ R₅₆₉ R₅₇₀ R₅₇₁ R₅₇₂ R₅₇₃ R₅₇₄ R₅₇₅ R₅₇₆ R₅₇₇ R₅₇₈ R₅₇₉ R₅₈₀ R₅₈₁ R₅₈₂ R₅₈₃ R₅₈₄ R₅₈₅ R₅₈₆ R₅₈₇ R₅₈₈ R₅₈₉ R₅₉₀ R₅₉₁ R₅₉₂ R₅₉₃ R₅₉₄ R₅₉₅ R₅₉₆ R₅₉₇ R₅₉₈ R₅₉₉ R₆₀₀ R₆₀₁ R₆₀₂ R₆₀₃ R₆₀₄ R₆₀₅ R₆₀₆ R₆₀₇ R₆₀₈ R₆₀₉ R₆₁₀ R₆₁₁ R₆₁₂ R₆₁₃ R₆₁₄ R₆₁₅ R₆₁₆ R₆₁₇ R₆₁₈ R₆₁₉ R₆₂₀ R₆₂₁ R₆₂₂ R₆₂₃ R₆₂₄ R₆₂₅ R₆₂₆ R₆₂₇ R₆₂₈ R₆₂₉ R₆₃₀ R₆₃₁ R₆₃₂ R₆₃₃ R₆₃₄ R₆₃₅ R₆₃₆ R₆₃₇ R₆₃₈ R₆₃₉ R₆₄₀ R₆₄₁ R₆₄₂ R₆₄₃ R₆₄₄ R₆₄₅ R₆₄₆ R₆₄₇ R₆₄₈ R₆₄₉ R₆₅₀ R₆₅₁ R₆₅₂ R₆₅₃ R₆₅₄ R₆₅₅ R₆₅₆ R₆₅₇ R₆₅₈ R₆₅₉ R₆₆₀ R₆₆₁ R₆₆₂ R₆₆₃ R₆₆₄ R₆₆₅ R₆₆₆ R₆₆₇ R₆₆₈ R₆₆₉ R₆₇₀ R₆₇₁ R₆₇₂ R₆₇₃ R₆₇₄ R₆₇₅ R₆₇₆ R₆₇₇ R₆₇₈ R₆₇₉ R₆₈₀ R₆₈₁ R₆₈₂ R₆₈₃ R₆₈₄ R₆₈₅ R₆₈₆ R₆₈₇ R₆₈₈ R₆₈₉ R₆₉₀ R₆₉₁ R₆₉₂ R₆₉₃ R₆₉₄ R₆₉₅ R₆₉₆ R₆₉₇ R₆₉₈ R₆₉₉ R₇₀₀ R₇₀₁ R₇₀₂ R₇₀₃ R₇₀₄ R₇₀₅ R₇₀₆ R₇₀₇ R₇₀₈ R₇₀₉ R₇₁₀ R₇₁₁ R₇₁₂ R₇₁₃ R₇₁₄ R₇₁₅ R₇₁₆ R₇₁₇ R₇₁₈ R₇₁₉ R₇₂₀ R₇₂₁ R₇₂₂ R₇₂₃ R₇₂₄ R₇₂₅ R₇₂₆ R₇₂₇ R₇₂₈ R₇₂₉ R₇₃₀ R₇₃₁ R₇₃₂ R₇₃₃ R₇₃₄ R₇₃₅ R₇₃₆ R₇₃₇ R₇₃₈ R₇₃₉ R₇₄₀ R₇₄₁ R₇₄₂ R₇₄₃ R₇₄₄ R₇₄₅ R₇₄₆ R₇₄₇ R₇₄₈ R₇₄₉ R₇₅₀ R₇₅₁ R₇₅₂ R₇₅₃ R₇₅₄ R₇₅₅ R₇₅₆ R₇₅₇ R₇₅₈ R₇₅₉ R₇₆₀ R₇₆₁ R₇₆₂ R₇₆₃ R₇₆₄ R₇₆₅ R₇₆₆ R₇₆₇ R₇₆₈ R₇₆₉ R₇₇₀ R₇₇₁ R₇₇₂ R₇₇₃ R₇₇₄ R₇₇₅ R₇₇₆ R₇₇₇ R₇₇₈ R₇₇₉ R₇₈₀ R₇₈₁ R₇₈₂ R₇₈₃ R₇₈₄ R₇₈₅ R₇₈₆ R₇₈₇ R₇₈₈ R₇₈₉ R₇₉₀ R₇₉₁ R₇₉₂ R₇₉₃ R₇₉₄ R₇₉₅ R₇₉₆ R₇₉₇ R₇₉₈ R₇₉₉ R₈₀₀ R₈₀₁ R₈₀₂ R₈₀₃ R₈₀₄ R₈₀₅ R₈₀₆ R₈₀₇ R₈₀₈ R₈₀₉ R₈₁₀ R₈₁₁ R₈₁₂ R₈₁₃ R₈₁₄ R₈₁₅ R₈₁₆ R₈₁₇ R₈₁₈ R₈₁₉ R₈₂₀ R₈₂₁ R₈₂₂ R₈₂₃ R₈₂₄ R₈₂₅ R₈₂₆ R₈₂₇ R₈₂₈ R₈₂₉ R₈₃₀ R₈₃₁ R₈₃₂ R₈₃₃ R₈₃₄ R₈₃₅ R₈₃₆ R₈₃₇ R₈₃₈ R₈₃₉ R₈₄₀ R₈₄₁ R₈₄₂ R₈₄₃ R₈₄₄ R₈₄₅ R₈₄₆ R₈₄₇ R₈₄₈ R₈₄₉ R₈₅₀ R₈₅₁ R₈₅₂ R₈₅₃ R₈₅₄ R₈₅₅ R₈₅₆ R₈₅₇ R₈₅₈ R₈₅₉ R₈₆₀ R₈₆₁ R₈₆₂ R₈₆₃ R₈₆₄ R₈₆₅ R₈₆₆ R₈₆₇ R₈₆₈ R₈₆₉ R₈₇₀ R₈₇₁ R₈₇₂ R₈₇₃ R₈₇₄ R₈₇₅ R₈₇₆ R₈₇₇ R₈₇₈ R₈₇₉ R₈₈₀ R₈₈₁ R₈₈₂ R₈₈₃ R₈₈₄ R₈₈₅ R₈₈₆ R₈₈₇ R₈₈₈ R₈₈₉ R₈₉₀ R₈₉₁ R₈₉₂ R₈₉₃ R₈₉₄ R₈₉₅ R₈₉₆ R₈₉₇ R₈₉₈ R₈₉₉ R₉₀₀ R₉₀₁ R₉₀₂ R₉₀₃ R₉₀₄ R₉₀₅ R₉₀₆ R₉₀₇ R₉₀₈ R₉₀₉ R₉₁₀ R₉₁₁ R₉₁₂ R₉₁₃ R₉₁₄ R₉₁₅ R₉₁₆ R₉₁₇ R₉₁₈ R₉₁₉ R₉₂₀ R₉₂₁ R₉₂₂ R₉₂₃ R₉₂₄ R₉₂₅ R₉₂₆ R₉₂₇ R₉₂₈ R₉₂₉ R₉₃₀ R₉₃₁ R₉₃₂ R₉₃₃ R₉₃₄ R₉₃₅ R₉₃₆ R₉₃₇ R₉₃₈ R₉₃₉ R₉₄₀ R₉₄₁ R₉₄₂ R₉₄₃ R₉₄₄ R₉₄₅ R₉₄₆ R₉₄₇ R₉₄₈ R₉₄₉ R₉₅₀ R₉₅₁ R₉₅₂ R₉₅₃ R₉₅₄ R₉₅₅ R₉₅₆ R₉₅₇ R₉₅₈ R₉₅₉ R₉₆₀ R₉₆₁ R₉₆₂ R₉₆₃ R₉₆₄ R₉₆₅ R₉₆₆ R₉₆₇ R₉₆₈ R₉₆₉ R₉₇₀ R₉₇₁ R₉₇₂ R₉₇₃ R₉₇₄ R₉₇₅ R₉₇₆ R₉₇₇ R₉₇₈ R₉₇₉ R₉₈₀ R₉₈₁ R₉₈₂ R₉₈₃ R₉₈₄ R₉₈₅ R₉₈₆ R₉₈₇ R₉₈₈ R₉₈₉ R₉₉₀ R₉₉₁ R₉₉₂ R₉₉₃ R₉₉₄ R₉₉₅ R₉₉₆ R₉₉₇ R₉₉₈ R₉₉₉ R₁₀₀₀ R₁₀₀₁ R₁₀₀₂ R₁₀₀₃ R₁₀₀₄ R₁₀₀₅ R₁₀₀₆ R₁₀₀₇ R₁₀₀₈ R₁₀₀₉ R₁₀₁₀ R₁₀₁₁ R₁₀₁₂ R₁₀₁₃ R₁₀₁₄ R₁₀₁₅ R₁₀₁₆ R₁₀₁₇ R₁₀₁₈ R₁₀₁₉ R₁₀₂₀ R₁₀₂₁ R₁₀₂₂ R₁₀₂₃ R₁₀₂₄ R₁₀₂₅ R₁₀₂₆ R₁₀₂₇ R₁₀₂₈ R₁₀₂₉ R₁₀₃₀ R₁₀₃₁ R₁₀₃₂ R₁₀₃₃ R₁₀₃₄ R₁₀₃₅ R₁₀₃₆ R₁₀₃₇ R₁₀₃₈ R₁₀₃₉ R₁₀₄₀ R₁₀₄₁ R₁₀₄₂ R₁₀₄₃ R₁₀₄₄ R₁₀₄₅ R₁₀₄₆ R₁₀₄₇ R₁₀₄₈ R₁₀₄₉ R₁₀₅₀ R₁₀₅₁ R₁₀₅₂ R₁₀₅₃ R₁₀₅₄ R₁₀₅₅ R₁₀₅₆ R₁₀₅₇ R₁₀₅₈ R₁₀₅₉ R₁₀₆₀ R₁₀₆₁ R₁₀₆₂ R₁₀₆₃ R₁₀₆₄ R₁₀₆₅ R₁₀₆₆ R₁₀₆₇ R₁₀₆₈ R₁₀₆₉ R₁₀₇₀ R₁₀₇₁ R₁₀₇₂ R₁₀₇₃ R₁₀₇₄ R₁₀₇₅ R₁₀₇₆ R₁₀₇₇ R₁₀₇₈ R₁₀₇₉ R₁₀₈₀ R₁₀₈₁ R₁₀₈₂ R₁₀₈₃ R₁₀₈₄ R₁₀₈₅ R₁₀₈₆ R₁₀₈₇ R₁₀₈₈ R₁₀₈₉ R₁₀₉₀ R₁₀₉₁ R₁₀₉₂ R₁₀₉₃ R₁₀₉₄ R₁₀₉₅ R₁₀₉₆ R₁₀₉₇ R₁₀₉₈ R₁₀₉₉ R₁₁₀₀ R₁₁₀₁ R₁₁₀₂ R₁₁₀₃ R₁₁₀₄ R₁₁₀₅ R₁₁₀₆ R₁₁₀₇ R₁₁₀₈ R₁₁₀₉ R₁₁₁₀ R₁₁₁₁ R₁₁₁₂ R₁₁₁₃ R₁₁₁₄ R₁₁₁₅ R₁₁₁₆ R₁₁₁₇ R₁₁₁₈ R₁₁₁₉ R₁₁₂₀ R₁₁₂₁ R₁₁₂₂ R₁₁₂₃ R₁₁₂₄ R₁₁₂₅ R₁₁₂₆ R₁₁₂₇ R₁₁₂₈ R₁₁₂₉ R₁₁₃₀ R₁₁₃₁ R₁₁₃₂ R₁₁₃₃ R₁₁₃₄ R₁₁₃₅ R₁₁₃₆ R₁₁₃₇ R₁₁₃₈ R₁₁₃₉ R₁₁₄₀ R₁₁₄₁ R₁₁₄₂ R₁₁₄₃ R₁₁₄₄ R₁₁₄₅ R₁₁₄₆ R₁₁₄₇ R₁₁₄₈ R₁₁₄₉ R₁₁₅₀ R₁₁₅₁ R₁₁₅₂ R₁₁₅₃ R₁₁₅₄ R₁₁₅₅ R₁₁₅₆ R₁₁₅₇ R₁₁₅₈ R₁₁₅₉ R₁₁₆₀ R₁₁₆₁ R₁₁₆₂ R₁₁₆₃ R₁₁₆₄ R₁₁₆₅ R₁₁₆₆



120 Prozent

110

100

90

80

70

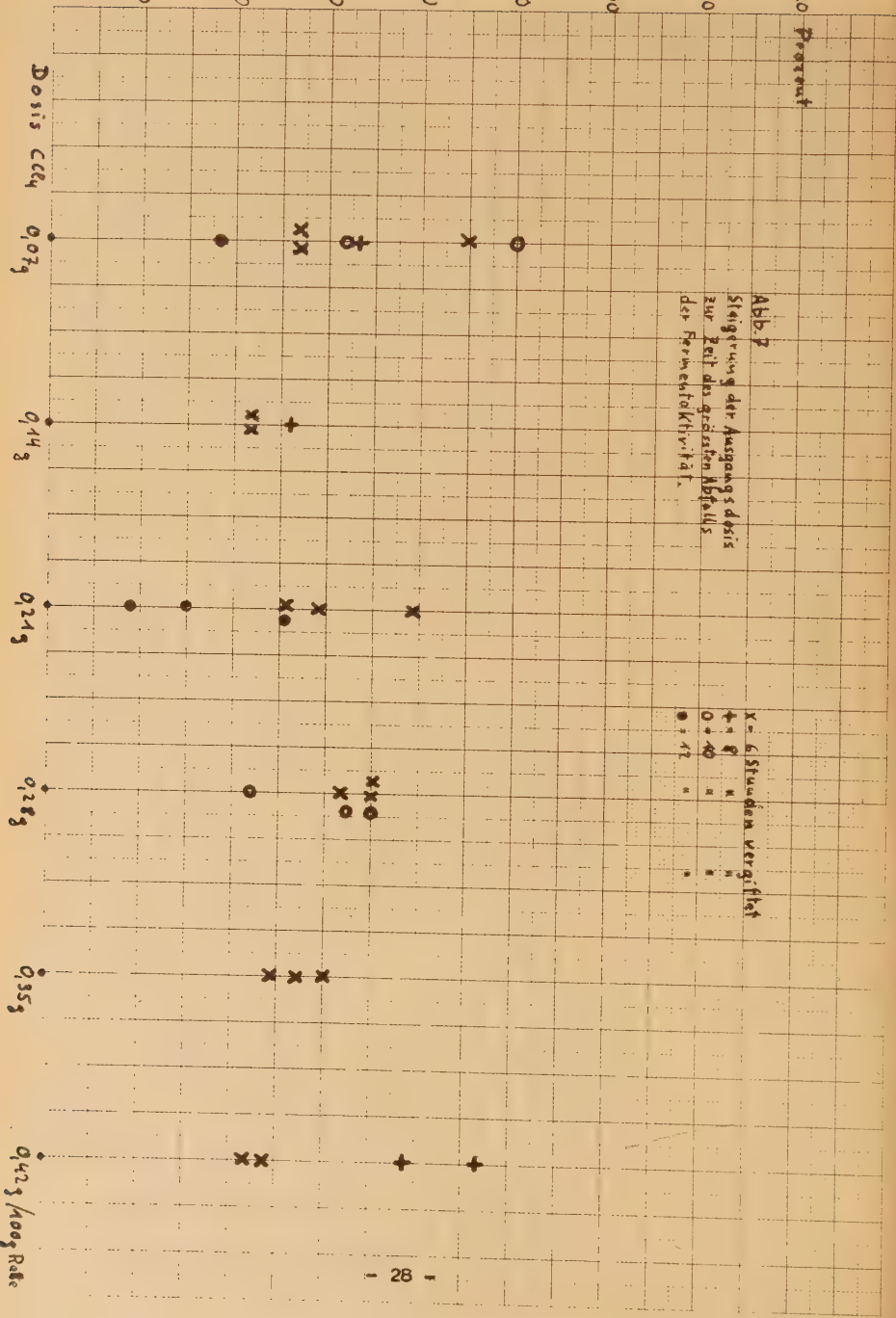
60

50

Abb. 2
Steigerung der Ausgangsdosis
zur Zeit des größten Abfalls
der Fermentaktivität.

X = 6 Stunden vergiftet
+ " 8 " "
o " 10 " "
" " 12 " "
" " 14 " "

Dosis CCl₄ 0,07g 0,14g 0,21g 0,28g 0,35g 0,42g/100g Rote



A20-Prozess

140

100

90

80

70

60

50

log 1

2

6

8

10

12

24

Stunden

3

5

6

7

8

9

Tage

Trockengewicht:

vergiftete Leber
normale Leber
%

Abb. 8

Dosis: 0.075 ccm/100g Rote: X

0.14 g	"	"	+
0.24 g	"	"	+
0.28 g	"	"	+
0.35 g	"	"	+
0.42 g	"	"	+

D i s k u s s i o n

Aus den Ergebnissen ist zu ersehen, daß nach einmaliger intraperitonealer Applikation von Tetrachlorkohlenstoff bei der Ratte in jedem Fall nach einer Vergiftungsdauer von sechs Stunden eine Aktivitätshemmung der Bernsteinsäuredehydrase eintritt. Dabei bewirken verschiedene Dosismengen (von 0,07g CCl_4 bis 0,42g CCl_4 /100g Tier) einen gleich großen Rückgang der Aktivität des Fermentes. Der tiefste Wert findet sich nach zwölf Stunden. Das kann als Bestätigung früherer Ergebnisse von Groebl und Zöllner, sowie Zöllner und Raisich angesehen werden.

Tsuboi und Stowell hatten früher schon bei Mäusen von 22g Gewicht einen starken Abfall der Succinoxydase nach Fütterung von 0,1 ml einer 40%igen Tetrachlorkohlenstofflösung gefunden. Der Rückgang der Aktivität dauerte bis zum vierten Tag nach der Applikation. Am fünften Tag war ein steiler Anstieg bis auf 120 Prozent der Normalaktivität zu verzeichnen. Der Tiefstwert wurde nach zwei Tagen (fünfzig Prozent) erreicht. (15).

Auch Versuche von Hoffman zeigten unter Verwendung einer Dosis von 0,066 ml/100g Tier Tetrachlorkohlenstoff intraperitoneal appliziert eine völlige Normalisierung des chemischen und histologischen Bildes nach fünf Tagen (21).

Groebl und Zöllner fanden nach subcutaner Injektion von Tetrachlorkohlenstoff bei Mäusen nach 24 bis 48 Stunden einen starken Abfall (bis zu fünfzig Prozent) der Aktivität der Bernsteinsäuredehydrase (17).

In vorliegenden Versuchen wurden in zwei verschiedenen Versuchsreihen Ratten mit 0,07g CCl_4 /100g Tier und mit der dreifachen Dosis von 0,21g CCl_4 /100g Tier nach 1, 2, 6, 8, 10, 12, 24 Stunden und 3, 5, 6, 7, 8 und 9 Tagen

nach der Vergiftung getötet.

Der Tiefstwert betrug fünfzig Prozent des Kontrollwertes und fand sich zwölf Stunden nach der Vergiftung, sowohl bei der einfachen als auch bei der dreifachen Dosis von Tetrachlorkohlenstoff.

Aber noch fünf Tage nach der Vergiftung lagen die Werte der Vergiftungsreihe I bei 85% und die der Vergiftungsreihe II bei 65%. Am sechsten Tag jedoch erfolgte ein rascher Anstieg bei beiden Versuchsreihen auf 97% und 99% der Normalwerte.

Demgegenüber berichtet M.L. Richter, daß vierundzwanzig Stunden nach intraperitonealer Applikation von Tetrachlorkohlenstoff (0,16g CCl_4 /100g Tier) bei Ratten, eine erhöhte Fermenttätigkeit der Succinoxydase und eine erhöhte Sauerstoffaufnahme der Schnitte festzustellen war. Ob diese völlig gegenteiligen Ergebnisse auf verschiedenen Methoden beruhen, ist noch nicht zu entscheiden.

G.S. Christie und J.S. Judah (5) fanden bei Versuchen an Ratten, die mit 0,4g CCl_4 /100g Tier gefüttert wurden, keinen Abfall der Succinoxydase. Männliche und weibliche Tiere wurden zehn bis fünfzehn Stunden nach der Vergiftung getötet. Tetrachlorkohlenstoff wurde in einer 50% igen Lösung von Öl appliziert. Die Fermentaktivität wurde mit manometrischen Methoden bestimmt. Man kann annehmen, daß die Resorption von Tetrachlorkohlenstoff durch die per-orale Applikation nicht so gut von statten geht, wie bei der intraperitonealen, so daß diese Versuche nicht als Vergleich hinsichtlich des zeitlichen Ablaufs der Vergiftung dienen können. Immerhin ist es auffällig, daß nach fünfzehn Stunden noch keine Veränderung der Succinoxydase festzustellen war.

Wie oben bereits angeführt und von mehreren Autoren bestätigt, kann man durch Erhöhung der Dosis von Tetrachlorkohlenstoff keinen verstärkten Abfall der Fermentaktivität der Bernsteinsäuredehydrase herbeiführen. Aus Abb. 7 geht hervor, daß die Erhöhung der Dosis in den ersten sechs bis acht Stunden nicht von einer höheren Abnahme der Fermentaktivität gefolgt war. Dagegen ist aus den Abb. 6a und 6b zu entnehmen, daß die Depression der Aktivität nach stärkerer Vergiftung ($0,21\text{g CCl}_4/100\text{g Tier}$), in der Zeit von zwölf Stunden bis fünf Tagen, stärker ausgeprägt war. In Prozenten ausgedrückt, liegen die Werte der mit der stärkeren Dosis injizierten Tiere nach einem Tag um 15%, nach drei Tagen um 8% und nach fünf Tagen um 16% tiefer, als die mit dem dritten Teil dieser Dosis vergifteten Ratten.

Man kann sagen, daß bei den mit der dreifachen Dosis vergifteten Tieren ($0,21\text{g CCl}_4/100\text{g Tier}$) der Abfall der Succinooxydase bis zu 8 Stunden nach der Applikation etwa gleichlaufend ist mit der Versuchsreihe der einfach vergifteten Tiere ($0,07\text{g CCl}_4/100\text{g Tier}$). Bei einer weiteren Verlängerung der Vergiftungszeit ist der Abfall der Versuchsreihe mit der dreifachen Ausgangsdosis ($0,21\text{g CCl}_4/100\text{g Ratte}$) noch stärker ausgeprägt. Versuche, ob die Depression mit noch höheren Vergiftungsdosen zu vergrößern ist, waren erfolglos, da die Tiere eingingen. Dazu ist zu bemerken, daß histologische Veränderungen im Sinne einer Zellschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff frühestens nach einem Tag (1), mit Bestimmtheit aber nach zwei Tagen (13) auftreten. Aber gleichzeitig mit der Nekrose werden auch schon nach zwei bis vier Tagen vermehrte Mitosen als Beweis für die eintretende Regeneration des Leberparenchyms gefunden (13). Daraus könnte man schließen, daß eine stärkere Dosis von Tetrachlorkohlenstoff im Sinne einer Verzögerung der

Regeneration des Fermentsystems, in unserem Falle der Wiederherstellung der Aktivität der Bernsteinsäuredehydrase, bewirkt. Unsere Ergebnisse sprechen nicht eindeutig für eine solche Annahme. Es ist eher zu entnehmen, daß die Regeneration des Leberparenchyms vom Ausmaß der Schädigung und nicht von der Höhe der Dosierung abhängt. Die Regeneration ist dort verzögert, wo auch der Abfall der Fermentaktivität etwas tiefer war. Sieht man von dem Extremwert zwölf Stunden nach Vergiftung ab, so ist der Unterschied zwischen den Leberschäden, die man durch verschieden hohe Dosismengen erreichen konnte, nicht sehr groß. Bedenkt man, daß auch eine massive, starke Erhöhung der Dosis von Tetrachlorkohlenstoff in den ersten Stunden (in denen die stark vergifteten Tiere noch untersucht werden konnten), keine stärker verminderte Aktivität zur Folge hatte, liegt der Schluß nahe, daß oberhalb einer bestimmten Dosis (0,07g CCl_4 /100g Ratte) das Ausmaß der einmaligen Schädigung des Succinooxydasesystems unabhängig von der Dosierung ist.

Es ist also anzunehmen, daß ausgedehntere Nekrosen die Regenerationsvorgänge zur Folge haben. Denn daß man die zentrale Nekrose im Leberläppchen, hervorgerufen durch Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff, durch verstärkte Dosismengen noch vergrößern kann, zeigen die Versuche von Eyrer (7). Allerdings blieb bei mehrmaliger Vergiftung, bei der die zentrale Nekrose ein sehr großes Ausmaß erreichte, doch in jedem von ihr ergriffenem Leberläppchen ein schmaler Rand morphologisch einwandfreien Zellgewebes stehen.

Das dürfte wohl auch als Grund dafür angesehen werden, daß man mit einer sehr großen, einmaligen Dosis von Tetrachlorkohlenstoff während der ersten zwölf Stunden der Gifteinwirkung, (in denen noch keine Mitosen auftreten),

kein verstärkter Abfall der Fermentaktivität erreicht werden kann.

In diesem Zusammenhang wäre interessant zu wissen, an welchen Stellen der Leberzelle der Tetrachlorkohlenstoff angreift. Allgemein wird angenommen, daß durch die Vergiftung eine relative Hypoxämie besonders im Zentrum des Leberläppchens entsteht (8, 10).

Diese Schädigung kann aber auch durch eine direkte Einwirkung hervorgerufen werden. Patwardhan (9) fand, daß die unmittelbar unter der Leberkapsel gelegenen Zellen bei intraperitonealer Applikation von Tetrachlorkohlenstoff stärker geschädigt waren.

In Versuchen von Christie und Judah (5) wurde festgestellt, daß durch die Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff als erstes die Mitochondrien in den Zellen angegriffen und geschädigt werden. Die Fermentsynthese vollzieht sich vor allem in den Mitochondrien, so daß hier auch der Ort der raschen Abnahme der Fermentaktivität ist.

Benda Locker und Rissel (2) stellten Untersuchungen über die Atmung der Leber nach Tetrachlorkohlenstoffeinwirkung in vivo an. Es wurden nach subcutaner Injektion von 0,16g CCl_4 /100g Tier während der ersten beiden Tage eine Steigerung der Atmung mit stark erhöhter Kohlehydratverbrennung in den intakten Zellen festgestellt, die nach dem zweiten Tag von einer erhöhten Fettverbrennung abgelöst wurde. Hier dürften die gesunden Zellen die Funktion der geschädigten mit übernehmen. Tetrachlorkohlenstoff kann also auf die gesunden Leberzellen indirekt im Sinne einer Stoffwechselsteigerung einwirken.

M.N. Dianzini und I. Viti (20) fanden, daß in der Leber von Tieren, die mit Tetrachlorkohlenstoff und Phosphor behandelt worden waren, der Gehalt an Cytochrom c gegenüber normalen Tieren immer erniedrigt war. In unserer

Versuchsmethode wurde Cytochrom c dem Leberhomogenat in Überschuß zugegeben. Es kann also ausgeschlossen werden, daß der Tetrachlorkohlenstoff diesen Faktor der Oxydationsreaktionen in vorliegenden Versuchen angreift.

N. Zöllner und H. Groebl (17) vergifteten Mäuse durch einmalige subcutane Injektion mit 0,1g CCl_4 /100g Tier. Hier sank die Fermentaktivität nach vierundzwanzig Stunden stark ab, um sich nach zweiundsiebzig Stunden wieder fast zu normalisieren. Diese Autoren nehmen an, daß der Angriffspunkt der Schädigung nicht an der Dehydrogenase selbst, sondern an einem anderen Glied des succinatdehydrierenden Systems liegt. Diese Annahme wird durch die Tatsache erhärtet, daß es im Anschluß an die Vergiftung zu einem Überschuß der Dehydrogenase kommt und nicht zu einem weiteren Abfall wie bei anderen Fermenten.

Der Aktivitätsabfall der Bernsteinsäuredehydrogenase wurde in vorliegenden Versuchen auf 10mg Leberfrischgewicht bezogen. Einige Autoren haben jedoch als Bezugssystem das Lebertrockengewicht verwendet, da das Frischgewicht durch Vergiftungsfolgen Schwankungen unterliegen soll. Vor allem soll in der mit Tetrachlorkohlenstoff vergifteten Leber der Gehalt an Wasser zunehmen.

Bei Untersuchungen der Arbeitsgruppe Adams (1) wurden sechzehn bis vierundzwanzig Stunden nach einmaliger Inhalation von Tetrachlorkohlenstoff in sehr großer Konzentration neben deutlichen Leberschäden, ein vermehrtes Lebergesamtgewicht und ein erhöhter Leberlipoidgehalt gefunden.

Stowell und Lee (12) fanden nach peroralen Gaben von 0,16g CCl_4 /100g Tier bei Mäusen einen Tag nach der Applikation eine Gewichtszunahme der Gesamtleber um 18%, die fünf Tage später sogar bis 57% anstieg. Daß diese Zunahme des Lebergewichts hauptsächlich aus Flüssigkeit bestand, zeigten spätere Versuche, die von Tsuboi, Stowell

und Lee (13) durchgeführt wurden. Man verfütterte hierbei in Öl gelösten Tetrachlorkohlenstoff an Mäuse, um die Zunahme des Lebergewichts zu untersuchen. Die maximale Gewichtszunahme lag bei 32% über dem Gewichts-durchschnitt von Normallebern. Diese Gewichtszunahme bestand aus vermehrtem Wassergehalt. Das normale Durchschnittsgewicht wurde erst nach achtzehn Tagen erreicht. Gleichzeitig mit der Flüssigkeitsvermehrung nahm aber der Fettgehalt in der Leber ab, was auf das Trockengewicht jedoch wenig Einfluss auszuüben scheint.

Ein Teil unserer Versuche sollte klären, ob es notwendig sei, die Fermentaktivität auf das Trockengewicht anstatt auf das Frischgewicht zu beziehen. Deshalb wurden Leberhomogenate von mit Tetrachlorkohlenstoff vergifteten und von normalen Ratten nach bereits beschriebener Methode getrocknet und gewogen.

Dabei ergab sich, dass das Durchschnittstrockengewicht der Leber von mit $0,21\text{g CCl}_4/100\text{g Tier}$ vergifteten Ratten 95% bis 93% der Normalleber betrug. (Der Durchschnittswert wurde dabei für jede Vergiftungszeit und Dosis gesondert errechnet.) Eine Umrechnung von Leberfrischgewicht auf Lebertrockengewicht als Bezugssystem hätte nur bei Verwendung von grösseren Applikationsmengen von Tetrachlorkohlenstoff einen Sinn. Bei den mit der Ausgangsdosis vergifteten Tieren fällt diese geringe Differenz nicht ins Gewicht. Auch bei den mit höheren Dosen vergifteten Tieren sind die Unterschiede im Endergebnis (im Falle der Bezugnahme auf das Trockengewicht) so gering, dass die Frage, ob der auf das Frischgewicht bezogene Abfall der Bernsteinsäuredehydrase nur ein scheinbarer ist, verneint werden kann. So ergeben sich auch bei der Ausgangsvergiftung von $0,07\text{g CCl}_4/100\text{g Tier}$ nur Unterschiede von einem Prozent.

Z u s a m m e n f a s s u n g

1. Es wurde an 130 Ratten der Verlauf des Aktivitätsabfalls der Succinooxydase nach intraperitonealer Tetrachlorkohlenstoff Applikation untersucht.
2. Bei der Ausgangsdosis von $0,07\text{g CCl}_4/100\text{g Tier}$ zeigte sich ein sicherer Aktivitätsabfall nach sechs Stunden und ein endgültiger Anstieg zu den Kontrollwerten nach fünf und sechs Tagen.
3. Bei der verdreifachten Dosis von $0,21\text{g CCl}_4/100\text{g Tier}$ fanden sich in zeitlicher Hinsicht ähnliche Verhältnisse wie bei der Ausgangsdosis, nur lagen die Werte des Aktivitätsabfalls an den tiefsten Punkten um 8% bis 16% tiefer.
4. Durch Erhöhung der Ausgangsdosis bis auf das siebenfache ($0,42\text{g CCl}_4/100\text{g Tier}$) konnte kein weiterer Aktivitätsabfall der Succinooxydase erreicht werden.
5. Untersuchungen über das Trockengewicht nach Tetrachlorkohlenstoff Applikation ergaben keine signifikante Änderung im Bezug auf das Leberfrischgewicht.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

= = = = =

1. Adams, E.M., Spencer, H.C.,
Rowe, V.K., Mc Collister,
D.D., Irish, D.D. Vapor Toxicity of Carbon
Tetrachloride Determined
by Experiments on Laboratory
Animals, A.M.A. Arch. of
Industrial Hygiene and
Occup. Med. Juli 52, Bd.6
S. 50 - 66
2. Benda, L., Locker, A.,
Rissel, E. Die Atmung der Leber nach
Tetrachlorkohlenstoffein-
wirkung in vivo. Zeitschr.f.
d. ges. experim. Med. Bd.
126, 537 - 545, 1956
3. Bruns, F., Neuhaus, J. Glycolytic Serum and Liver
Activities in Experimental
Liver Damage Arch. of Biochem.
and Biophys. Bd. 55, Nr. 2
April 55
4. Büchner, L. Allgem. Pathologie 1956
5. Christie, G.S., Judah, J.D. Mechanism of Action of Carbon
Tetrachloride on Liver Cells
6. Dixon, K.C., Mc Cullagh, G.P. Protein in Dying Liver Cells
Quart. Journ. of Exp. Physiol.
7. Eymer, P. Klinische und experimentelle
Untersuchungen zur Frage der
Beeinflussungsmöglichkeit von
Leberschäden durch NNR Hormone
und ACTH. Habilitationsschrift
München 1955
8. Himsworth, H.P. Lectures on the Liver and its
Diseases sec. Edition Cam-
bridge 1950

9. Patwardhan, M.V.,
Ramalingaswami, V.,
Sriramchari, S.,
Patwardhan, V.N. Nutritional factors in Toxic
Liver Injury. Part I. Biochemical
and Histochemical Study of
Liver Injury Produced in Nor-
mal Rats.
10. Potter Manometrics Techniques Tissue
Metabolism
11. Richter, M.L., The Effect of the Administration
of Carbon Tetrachloride to Rats
on Certain Reactions of the
Liver in Vitro. J.Pharm. and
Exp. Ther. 102, 94-97 (1951)
12. Stowell, R.E., Lee, C.S. Histochemical Studies of Mouse
Liver after Single Feeding of
Carbon Tetrachloride. Arch. of
Path. Nov. 1950, Bd. 50, S.519-
537
13. Tsuboi, K.K., Stowell, R.E., Lee, C.S. Chemical Alterations Induced in
Mouse Liver Following a Single
Feeding of Carbon Tetrachloride
Cancer Research Bd. 11, Nr. 2
Februar 1951
14. Tsuboi, K.K., Stowell, R.E., Enzyme Alterations Associated
with Mouse Liver Degeneration
and Regeneration after Single
Carbon Tetrachloride Feeding.
Cancer Research. Bd. 11, Nr. 3,
März 1951
15. Villela, G.G., Mitidieri, E. Effect of Carbon Tetrachloride
on the Rat Liver Xanthine Oxydase.
Rev. Brasil Biol. 15(3): 285-292
16. Wahi, P.N., Tandon, H.D.,
Bharadwaj, T.B. Acute Carbon Tetrachloride He-
patic Injury. Composite Histolo-
gical, Histochemical and Bio-
chemical Studies. Part one
Histological and Histochemical
Studies. Acta Path. Scand. Kopen-
hagen 37, 305-314 (1955)

17. Zöllner, N., Groebl, H. Die Aktivität der Bernsteinsäuredehydrase bei experimenteller Leberschädigung. Hoppe-Seylers Zeitschr.f.phys.Chemie, Bd.290 (1952)
18. Zöllner, N., Rothmund,E. Beobachtungen über die Messung der Aktivität der Bernsteinsäuredehydrase. Hoppe-Seylers Ztschr. f.phys. Chemie Bd. 298 (1954)
19. Zöllner, N., Raisich, E. Beobachtungen über den zeitlichen Ablauf der Leberschädigung durch Tetrachlorkohlenstoff bei der Ratte. Ztschr.f.d.ges.exp.Med. Bd. 128, S. 140-147 (1956)
20. Dianzini, M.N., Viti, I. The Content and Distribution of Cytochrome c in the Fatty Liver of Rats. Rona Berichte Bd. 176, 327 (1955)
21. Hoffman, J., Himes, M.B., Lapan, S., Riszki, R., Port, J., Responses of the Liver to Injury Effects of acute Carbon Tetrachloride Poisonning. Arch. of Path., 59, 429-438 (1955)

L e b e n s l a u f

Geboren wurde ich, Helmar B r e i n l am 23.1.1933 in Kalsching im Böhmerwald, als Sohn des jetzigen Oberlandesgerichtsrats i.R. Dr. Franz Breinl. Das Abitur legte ich 1953 an der Oberrealschule in Pfarrkirchen ab. Im Wintersemester 1953/54 begann ich mein medizinisches Studium an der Ludwig-Maximilians Universität in München, wo ich 1956 das Physikum und 1959 das medizinische Staatsexamen bestand. Seit 1959 vervollständige ich meine Ausbildung als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus München-Pasing.



